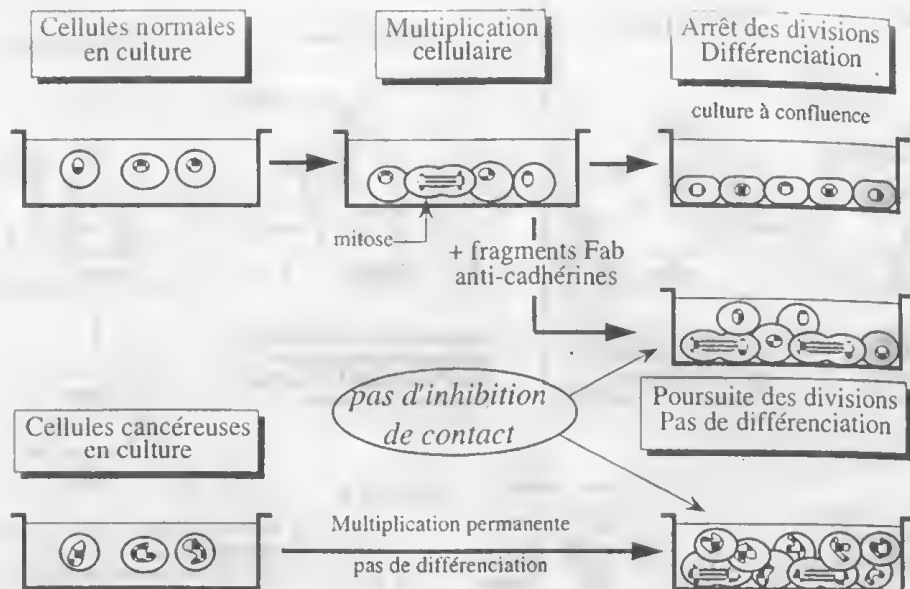
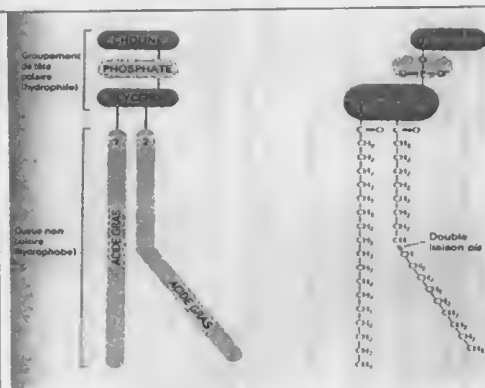


# LA MEMBRANE PLASMIQUE

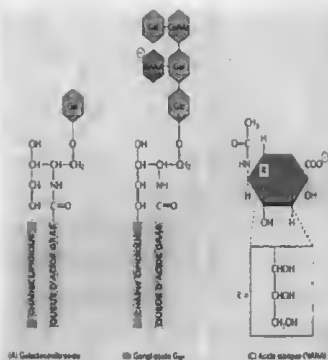
## A / Aspect ultrastructural

<b>Définition</b>	La mb pl est la structure qui entoure toutes les cellules. Sa complexité structurale lui permet d'assurer de nombreuses fonctions.
<b>Techniques d'étude :</b> Coupe mince T. Répliques <b>Schémas 1 et 2 p 43</b>	Coupe mince : après fixation au tetroxyde d'osmium, contraste et observation au MET membrane plasmique apparaît sous forme de deux feuillets denses (osmiphiles) externe et interne 20 à 25 Å + 1 feuillet clair intermédiaire (osmiphobe) 30 à 40 Å ; elle peut varier de 70 à 100 Å. Cet aspect est commun à toutes les mb d'une même cellule ou cellules différenciées. cytomb. Réplique : mb se clive en 2 héli-mb : 1 héli-mb exoplasmique et 1 héli-mb endoplasmique / pro-mb MEB montrent des particules globulaires qui correspondent à des protéines.
<b>T. d'isolement</b>	<b>Schéma 3 p. 43</b> Membrane est composée de lipides, protéines et glucides. <b>Lipides</b> : molécules amphiphiles (tête hydrophile, queue hydrocarbonée). 3 variétés : phospholipides, cholestérol et glycolipides - <b>phospholipides</b> : disposés en bicouche, souvent insaturés, parfois chargés négativement comme PS. Ils sont les plus abondants. - <b>cholestérol</b> : présent dans les 2 feuillets, formé d'une tête hydrophile et une zone hydrophobe. - <b>glycolipides</b> : formés de chaînes d'acides gras + chaînes glycosylées. Présents exclusivement dans le feuillet externe. <b>Protéines</b> : Selon leur disposition on distingue : - <b>P. périphériques</b> situées sur la face cytosolique ou exoplasmique. - <b>P. intégrées</b> comprennent les protéines transmembranaires et les protéines ancrées à l'une des faces de la mb. * les P. transmb sont amphiphiles ; leurs chaînes polypeptidiques traversent une seule fois la mb comme les canaux ioniques. * les P. ancrées sont liées à la mb soit par une chaîne d'acide gras du côté intracellulaire comme l'adénylate cyclase soit par un GPI (glycosyl phosphatidyl inositol) du côté extracellulaire comme la NCAM120. <b>Glucides</b> : chaînes glucidiques linéaires ou ramifiées attachées aux protéines (glycoprotéines), et aux lipides (glycolipides). Ils forment le revêtement fibreux ou glycocalyx ou cell coat ; c'est la notion d'asymétrie structurale.
<b>Composition chimique et répartition</b>  <b>Schémas 4 (a + b) page 46</b> + <b>Nouveau schéma</b>	<b>P. des lipides</b> : Les Phospholipides ont des propriétés d'autoassemblage, autofermeture (micelles et liposomes) ; flexion ; bascule ou flip-flop. Par technique RMN, Cholestérol peut basculer entre les 2 feuillets + <b>P. des protéines</b> : mouvement de diffusion latérale dans la bicouche. Expérience de Frye et Edidin en 1970 (Plasma membrane fusion). <b>P. des glucides</b> : les chaînes glucidiques attachées aux lipides et aux protéines participent à la charge $\leq 0$ mV de la mb et diminuent sa fluidité.
<b>Propriétés physico-chimiques</b>	<b>Lipides</b> : Phospholipides sont des molécules de base de la mb + servent de solvant aux protéines. Le cholestérol est présent dans les 2 feuillets et diminue la fluidité. <b>Protéines</b> : perméabilité (perméases du glucose...) récepteurs de signaux (à l'insuline, Ach...), adhésivité (à la matrice extracellulaire...) <b>Glycocalyx</b> : par sa charge négative il contribue au potentiel de mb et au piégeage des molécules nutritives, recouvre la mb.
<b>Fonctions</b>	Mb pl est une mosaïque fluide et asymétrique. <b>Schéma 4 a</b> Modèle proposé par Singer et Nicholson en 1972.
<b>Archit. moléculaire</b>	

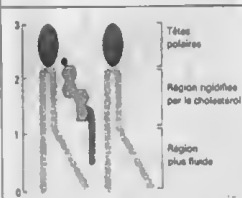




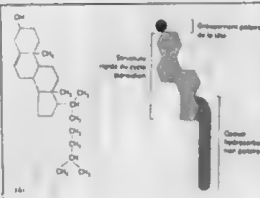
Structure d'un phospholipide



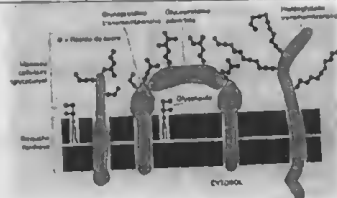
Quelques variétés de glycolipides



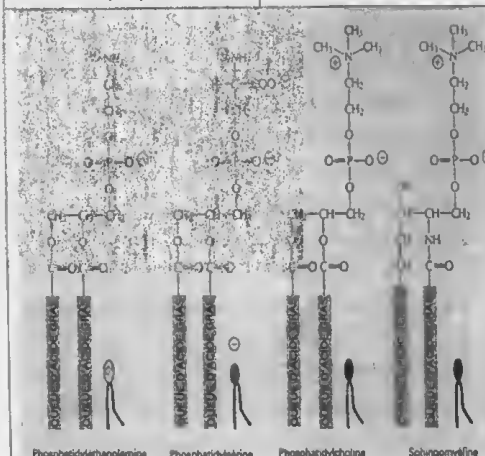
Cholestérol dans une bicouche lipidique



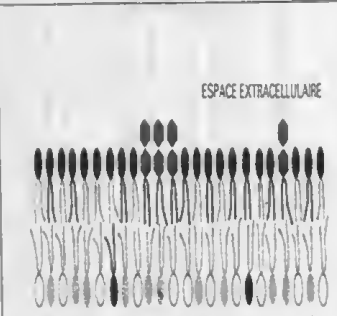
Structure du cholestérol



Glycoprotéines et Protéoglycans membranaires



Les quatre phospholipides principaux des membranes plasmiques des mammifères



Distribution asymétrique des phospholipides et des glycolipides dans la bicouche lipidique des hématies humaines.

## DIFFÉRENCIATIONS MORPHOLOGIQUES

Différenciations  
Morphologiques(Schémas bloc  
diagramme)Différenciations apicales ou les microvillosités : *Schéma 5 p.45*

Les microvillosités sont des expansions (évacinations) membranaires recouvertes de glycocalyx surtout à leur apex ; leur axe est occupé par des MF d'actine. Rôle : de la surface d'échange.

Si les Mv ont la même dimension : plateau strié. Ex Entérocytes

Si les tailles sont différentes : bordure en brosse. Ex cellules rénales

Si Mv sont très longues très irrégulières : stéréocils Ex cellules de l'épididyme.

Différenciations basales ou Invaginations : *Schéma 6 p.47*

Les invaginations et des déformations mb internes basales, riches en mitochondries. Rôle : de la surface d'échanges.

Ex : cellules rénales

Différenciations latéro-basales :

Les interdigitations latérales sont des interpénétrations mb de cellules voisines. Ex les épithéliums

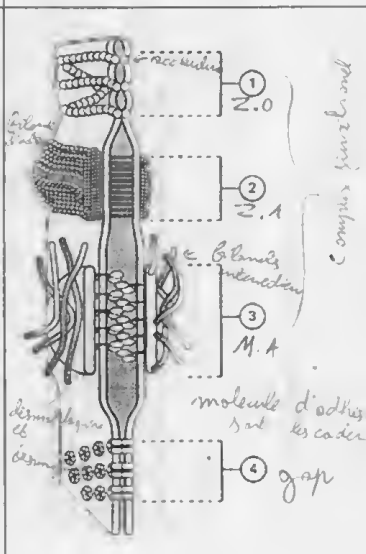
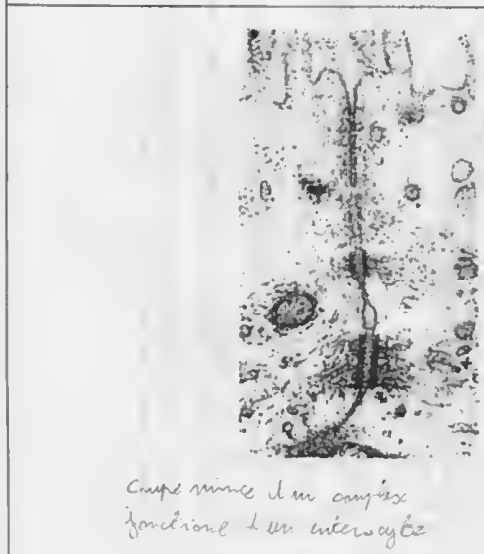
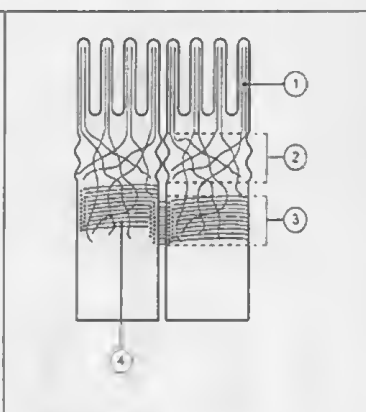
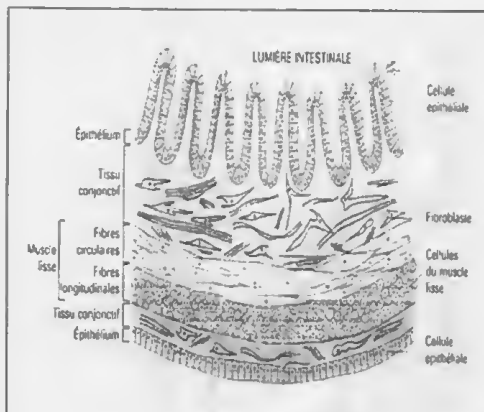
Les jonctions sont classées selon 2 critères :

1) leur configuration en zonula, fascia et macula *Schéma 7 p 48*2) l'espace intercellulaire en occludens, adhérens et gap *Schéma 8 p 48*

La combinaison des 2 critères a permis de décrire les jonctions : voir nouveau Tableau

Plusieurs jonctions peuvent se retrouver ensemble dans un même type cellulaire ; c'est le cas des entérocytes qui présentent successivement 3 jonctions  $Zo + Za + Ma$  C'est ce qu'on appelle un complexe jonctionnel. *Schéma 9 p 49.*

# Les Jonctions Intercellulaires



## LA MEMBRANE PLASMIQUE

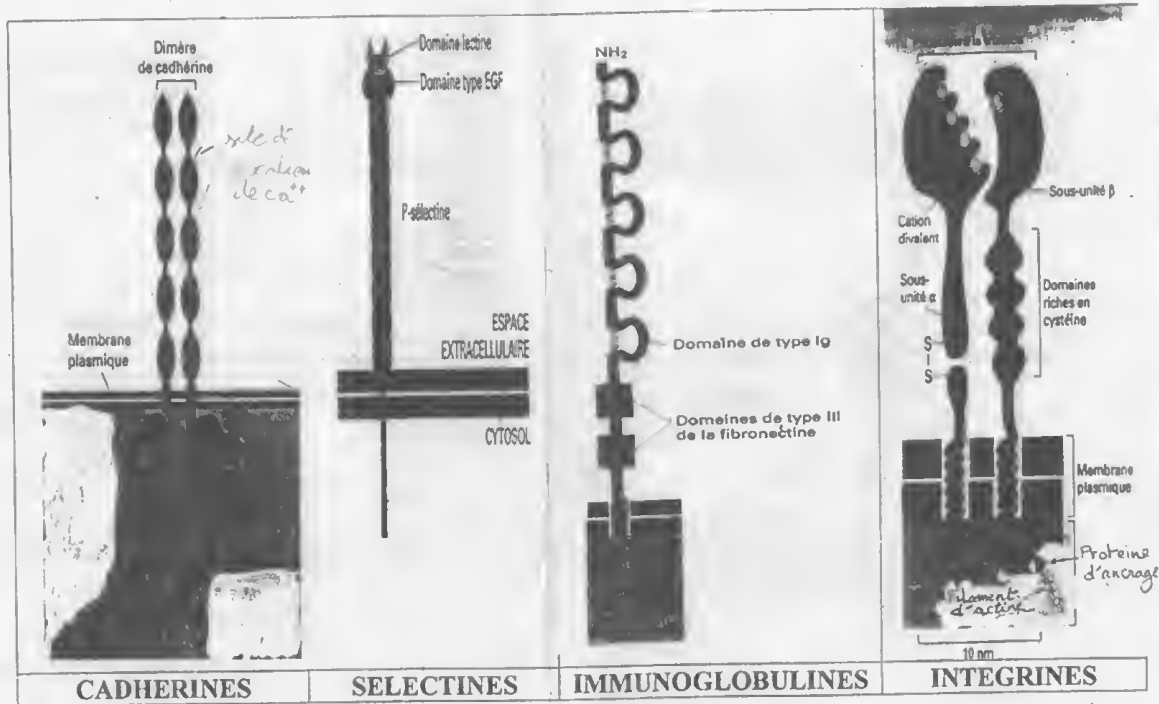
## B/L'ADHESIVITE CELLULAIRE

Matrice extracellulaire : ensemble de molécules sécrétées par les cellules d'un tissu donné occupant les espaces intercell. ou formant lame basale ds les épithéliums. (Schéma p72). Les cellules adhèrent au substrat ( substrat = cellule ou Matrice Extracellulaire ) par des SAMs et entre elles souvent par CAMs (Schéma p 73).

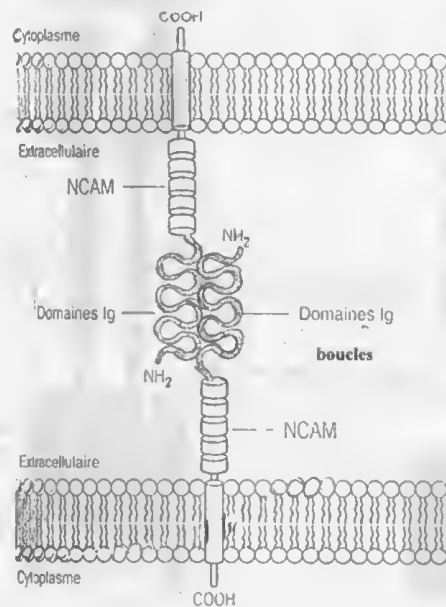
Superfamille	Structure biochimique (nouvelle planche)	Interaction $Ca^{++}$	Liaisons (Schéma p73)	Types et localisation cellulaire	Caractéristique	Rôles
<b>CAMs</b> Cadherines	- Glycop transmb à domaine extracel. liant le $Ca^{++}$ -Partie centrale rattachée à la mb pl - domaine intracellulaire est liée au cytosquelette par l'intermédiaire des C. ANCHORES + ITK ANCH.	<b>oui</b>	<b>Homophilie :</b> Liaison intercellulaire avec CAMs de même type. <b>Homotypie</b> Liaison entre 2 cellules de même type.	<i>E. Cadherine</i> : T. épithéliaux : desmosomes et ta schéma p 74+ nv planche <i>N. Cadherine</i> : Neurones et cellules cardiaques <i>I. Cadherine</i> : hépatocytes <i>P. Cadherine</i> : Placenta	Présentes en permanence	- construction des tissus et du corps entier - liens transmembranaires connectant les cytosquelettes d'actine corticaux (maintien de la polarité cellulaire) -régulation de la croissance cellulaire = inhibition de contact ( <b>nouvelle planche</b> )
<b>CAMs</b> Sélectines	Glycoprotéines transmb à domaine extracellulaire se liant à motifs glucidiques des glycoprotéines et phospholipides d'autres mb cellulaires.	<b>oui</b>	<b>Hétérophilie :</b> Liaison intercellulaire avec molécules d'adhésivité de type ≠ <b>Hétérotypie</b> Liaison entre 2 C. de types ≠	<i>P et E. Sélectines</i> : Cellules endothéliales vasculaires <i>I. Sélectines</i> : plaquettes sanguines et Leucocytes	Ne sont pas présentes en permanence à la surface mb mais à l'intérieur de la cellule ds les mb de vésicules intracellulaires Réalisent des liaisons très spécifiques mais brèves	- migration des leucocytes durant les phénomènes inflammatoires ( <b>nouvelle planche</b> ) - régulation de la croissance cellulaire = inhibition de contact ( <b>nouvelle planche</b> )
<b>CAMs</b> Immunoglobulines (Ig CAMs)	Glycoprotéines transmb à 5 boucles extracellulaires comme pour les anti-corps Ig.	<b>non</b>	<b>Homophilie</b> <b>Homotypie</b>  ou <b>Hétérophilie</b> <b>Hétérotypie</b>	<i>N. CAMs</i> : liaisons Neurone-neurone ou neurone - C musculaire <i>Ng CAMs</i> : liaisons cellules gliales-neurones <i>I. CAMs</i> : C. endothéliales et Leucocytes	S'expriment lors de la différenciation cellulaire.	- à la synaptogénèse et formation du système nerveux central = <i>N. CAMs</i> - à la neurogénèse = <i>Ng CAMs</i> - au cours de l'inflammation = <i>I. CAMs</i> (Schéma p78)

<b>SAMs</b> <b>Intégrines</b>  <b>Schéma p31</b> <b>+</b> <b>Planches</b> <b>Jonctions</b>	<p>Glycoprotéines à 2 sous unités <math>\alpha</math> et <math>\beta</math>.</p> <p>- <math>\alpha</math> se lie au <math>\text{Ca}^{++}</math> et au ligand</p> <p>- <math>\beta</math> se lie soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* aux MF d'actine indirectement par les talline, vinculline, <math>\alpha</math> actinine dans les contacts focaux</li> <li>aux Filaments intermédiaires dans les hémidesmosomes</li> </ul>	Oui	<p><b>Hétérophilie</b> <b>Hétérotypique</b></p>	<p>dans les hémidesmosomes au pôle basal des cellules épithéliales = Récepteur de laminine</p> <p><i>Mb pl des plaquettes sanguines</i> = Récepteur de fibronectine de la MEC ou Récepteur de fibrinogène</p> <p>Dans les cellules amiboïdes (voir cours cytosquelette = Contacts focaux</p>	<p>agissent comme des récepteurs aux molécules de la lame basale et à d'autres molécules</p>	<p>-Adhérence cellules à la matrice extracellulaire (schémas p71 et 72)</p> <p>- Migration embryonnaire</p> <p>-Morphogénèse et embryogénèse</p> <p>-Cicatrisation (Planche V p 78)</p> <p>-Contrôle de la division cellulaire</p>
	Pathologies	<p>- Maladie de Glanzmann : saignement continu du patient car absence d'1 ou 2 s/u intégrines des plaquettes sanguines et donc pas de caillot sanguin</p> <p>-Phénomènes néoplasiques : schéma couleur p 32</p> <p>mobilité anormale des cellules qui se détachent suite à 1 modification ou perte de leur intégrines. Les cellules ne subissant aucun contrôle de leur division prolifèrent et se métastasent localement (tumeur bénigne ou se déplacent avec le circuit sanguin vers d'autre territoire cellulaires = tumeur maligne)</p>				
<b>SAMs</b> <b>Non</b> <b>Intégrines</b>	<p>Glycoprotéines et Protéoglycanes</p>	non	<p><b>Hétérophilie</b> <b>Hétérotypique</b></p>			

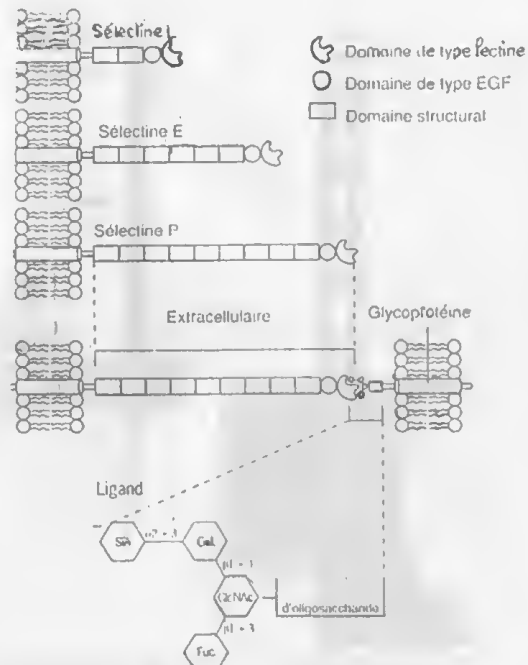
- Contour des glycoprotéines transmembranaires







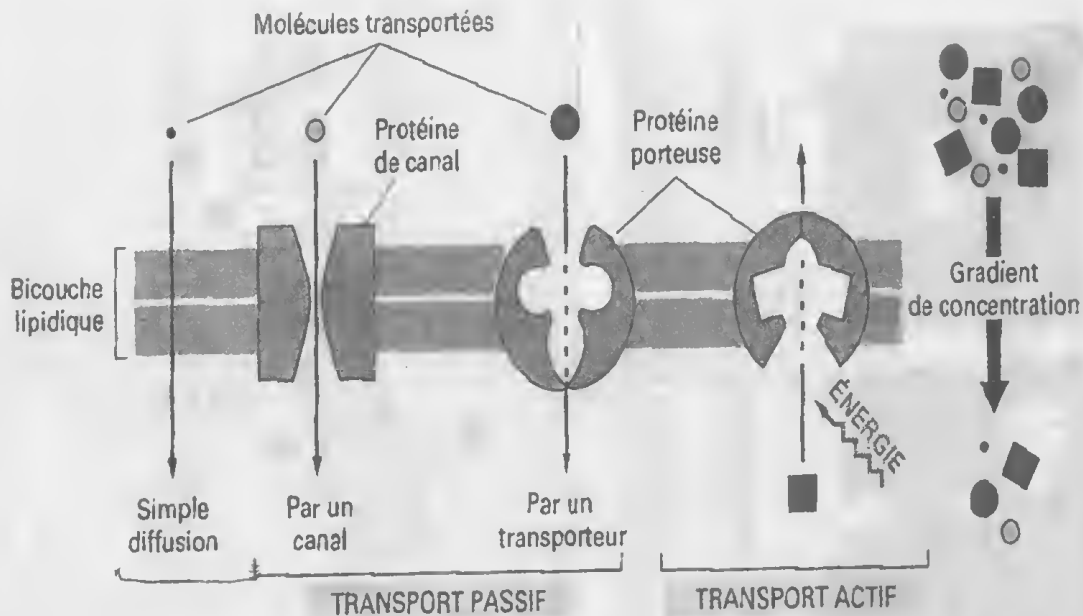
Immunoglobulines CAMs  
Ig-CAMs



selectines

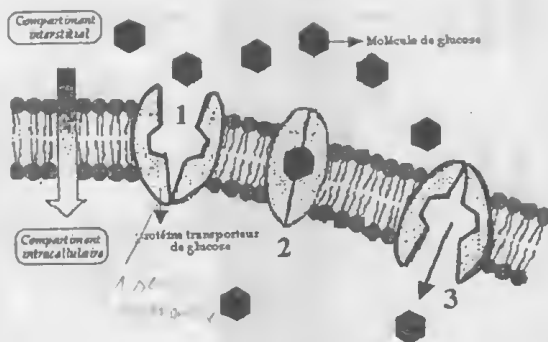
# LA MEMBRANE PLASMIQUE ET LA PERMEABILITE

DEFINITION	La membrane plasmique est une frontière qui sépare le hyaloplasme du milieu extracellulaire. Elle assure entre ces deux milieux un transport <u>précifique</u> (nombreux systèmes) et <u>sélectif</u> (choix de molécules nécessaires) de molécules variées et de taille diverses. Cette perméabilité peut se faire par deux processus : un transport perméatif et un transport cytotique.			
MODALITE DE TRANSPORT  (Caractéristiques)	TRANSPORTS PERMEATIFS		TRANSPORTS CYTOTIQUES	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ne déforment pas la membrane</li> <li>- Passage direct d'un milieu cellulaire à l'autre / Jamais enfermé dans des vésicules</li> <li>- Molécules et ions transportées de faible PM</li> <li>- Sans intervention du cytosquelette</li> </ul> <p>Peuvent ou non consommer de l'énergie</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Déforment la mb plasmique</li> <li>- Matériaux emballés dans des vésicules / vacuoles (macrophages)</li> <li>- Molécules transportées de PM élevée comme bactéries, LDL ..</li> <li>- Intervention du cytosquelette pour le transport des vésicules vers les différents compartiments membranaires</li> <li>- Consommation de l'énergie</li> </ul>	
TYPES DE TRANSPORT (Critères)	PASSIFES Sans consommation d'E. Sens du gradient	ACTIFS Avec consommation énerg. Contre gradient	ENTOCYTOSE Entrée de molécules ou de microorganismes	EXOCYTOSE Sortie de molécules ou de microorganismes (virus)
CLASSIFICATION ET MOLECULES CONCERNÉES	<p>Diffusion simple : gaz respiratoires (<math>\text{CO}_2</math>, <math>\text{O}_2</math>) ; <math>\text{NO}</math>, alcools, anesthésiques..... (Schéma 10 p.34 + activité)</p> <p>Diffusion facilitée (Schéma 11 p.35)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pour les acides aminés, Glucose nommés Glut</li> <li>- Glut 1 GR : Glut 2 C. intest</li> <li>- Glut 3 rein : Glut 4 adipocyte et C. musculaire (voir tableau)</li> <li>- aquaporines (AQP) = échanges hydriques et él. rénales régulées par l'osmopression</li> <li>- canaux pour ions : <math>\text{Na}^+</math>, <math>\text{Ca}^{++}</math>, <math>\text{K}^+</math>).</li> </ul> <p>Il existe 2 types de canaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- potentiel voltage dépendants</li> <li>- ligands dépendants (voir cours récepteurs mb).</li> </ul>	<p>Le transport actif primaire = consommation énergie sous forme ATP.</p> <p>Ex : Pompe <math>\text{Na}^+/\text{K}^+</math> (nouvelle planche)</p> <p>Transports actifs secondaires ou le co-transport = l'énergie est un gradient ionique sodique, 2 molécules.</p> <p><b>Symport</b> : glucose / <math>\text{Na}^+</math> des Entérocytes (Schéma 16 p. 84)</p> <p><b>Antiport</b> : <math>\text{Ca}^{++}</math> / <math>\text{Na}^+</math> des cellules cardiaques (Schéma 15 p. 83)</p>	<p>Endocytose par récepteurs dépendante de la clathrine :</p> <p>permet l'entrée dans la cellule de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LDL</li> <li>- Hormones polypeptidiques</li> <li>- Ac maternels vers le bébé lors de la lactation</li> </ul> <p>Voir Pathologie Récepteurs (10)</p>	<p>Il existe 2 formes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Exocytose constitutive</li> <li>- Exocytose régulée</li> </ul> <p>(Voir cours Système Endomembranaire)</p>

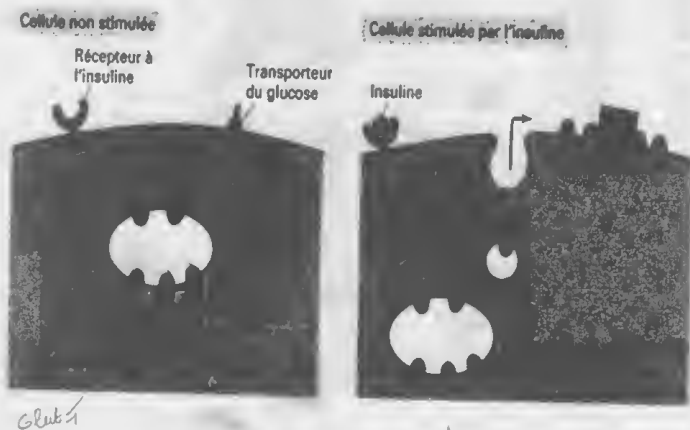


## LES TRANSPORTS PERMEATIFS

# Transport du Glucose dans les Erythrocytes

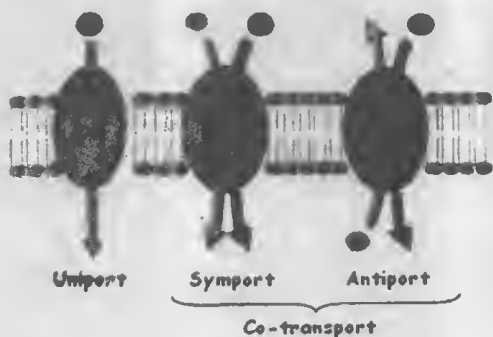


## L'EXPRESSION DES Glut 4 EST INSULINO-DEPENDANTE DANS L'ADIPOCYTE ET LA CELLULE MUSCULAIRE

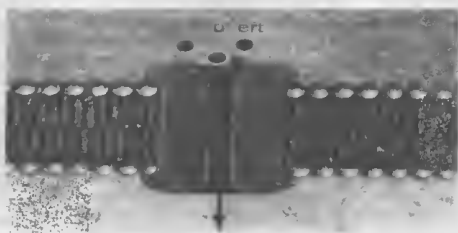
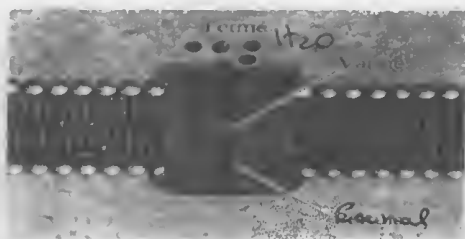


## LES TYPES DE PROTÉINES TRANSPORTEUSES

● Molécule transportée ● Molécule co-transportée



— les perméases "AQUAPORINES" et transport de l'eau

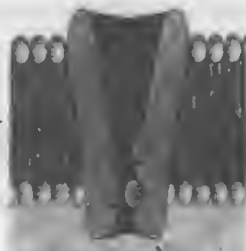


# ACTIVITE ATLASIQUE et transport des ions cas de la Pompe $\text{Na}^+/\text{K}^+$ dépendante



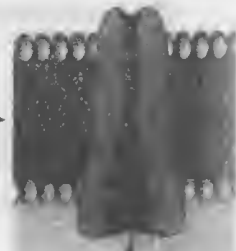
Simultanément, 2  $\text{K}^+$  s'attachent à des sites accessibles à la surface cellulaire.

(4)



La fixation de  $\text{K}^+$  stimule la déphosphorylation de la pompe.

(5)



La pompe reprend alors sa conformation initiale et libère  $\text{K}^+$  à l'intérieur de la cellule.

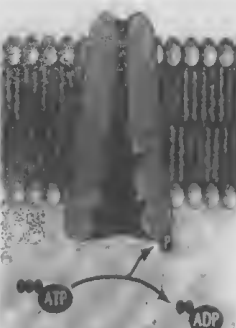
(6)

extérieur



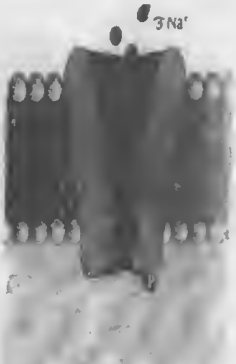
3  $\text{Na}^+$  se fixent à des sites accessibles de l'intérieur.

(1)



La fixation de  $\text{Na}^+$  active la phosphorylation de la pompe par l'ATP.

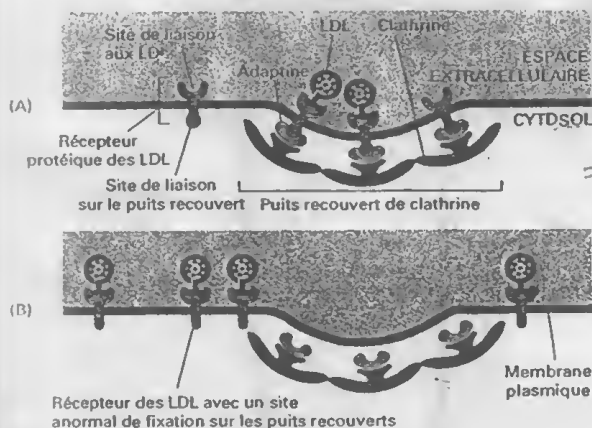
(2)



La phosphorylation pousse les sites chargés de  $\text{Na}^+$  à la surface de la cellule et réduit leur affinité de liaison, de sorte que  $\text{Na}^+$  est libéré à l'extérieur de la cellule.

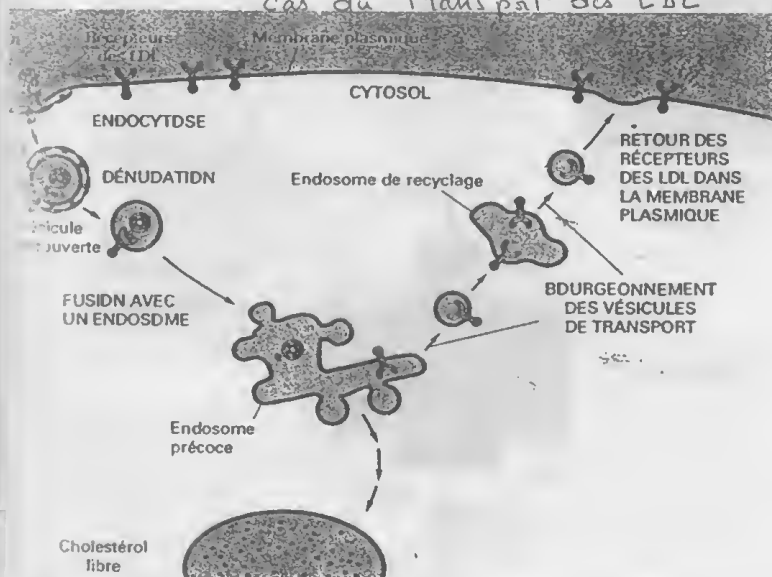
(3)

# Mutation des R-LDL



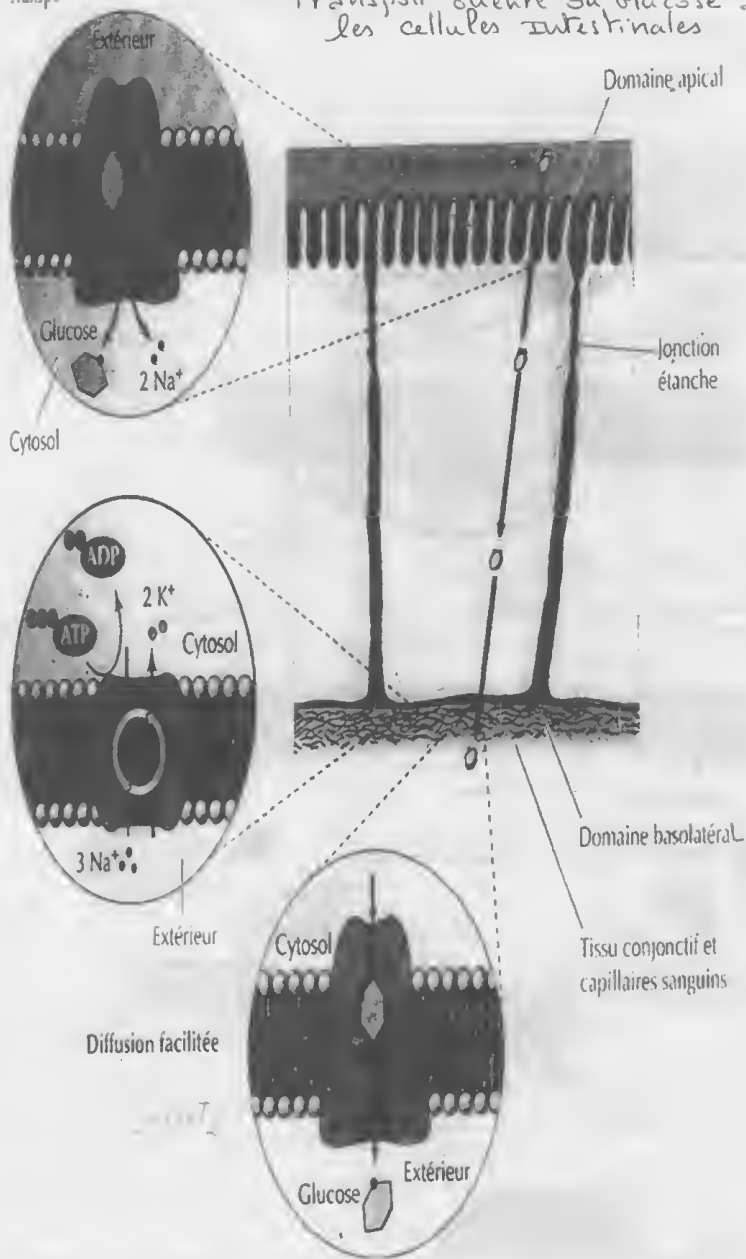
=> cela provoque  
le type cholestérolémie  
familiale

## Endocytose dépendante de la clathrine cas du Transport des LDL



(3)

Transport osmote du glucose dans les cellules intestinales





Leucocyte en circulation

Adhésion du leucocyte

Roulement du leucocyte

Aplatissement du leucocyte

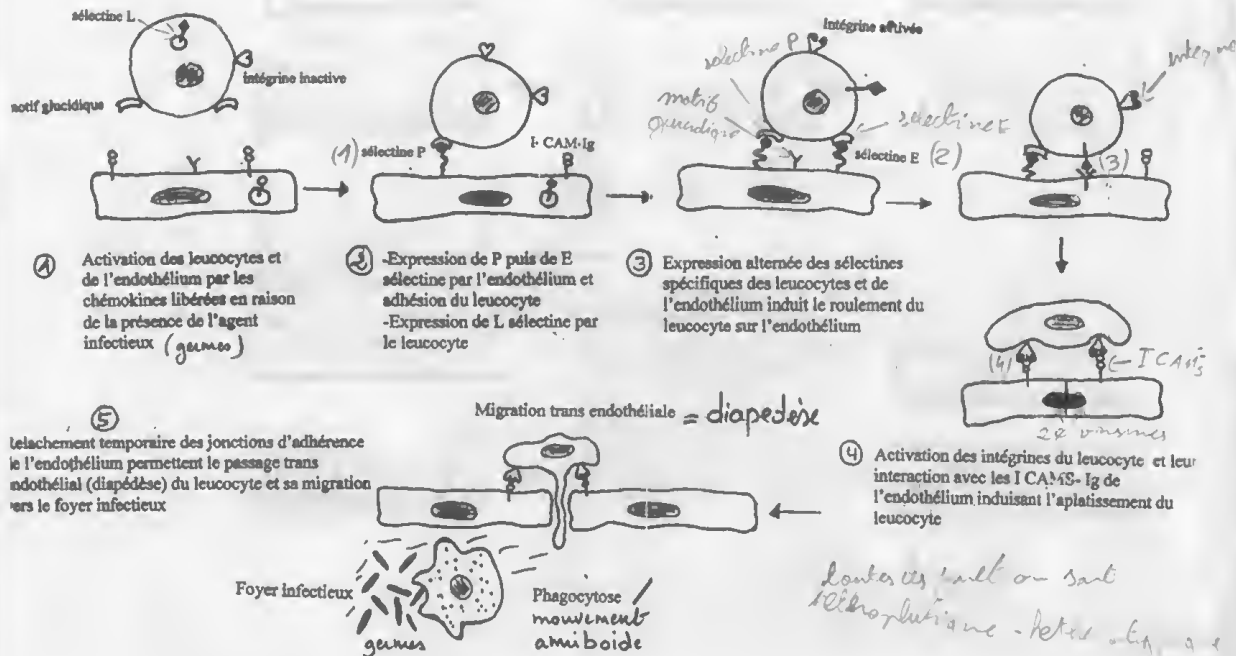


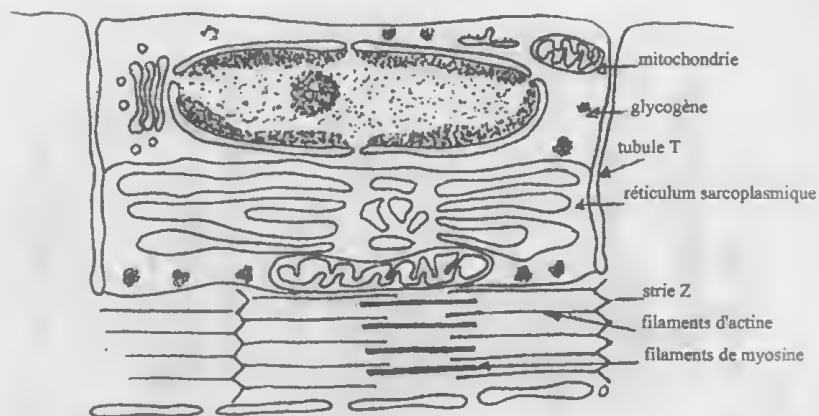
Planche IV: Intervention des molécules d'adhésivité dans le phénomène inflammatoire.

# LES RÉCEPTEURS MEMBRANAIRES

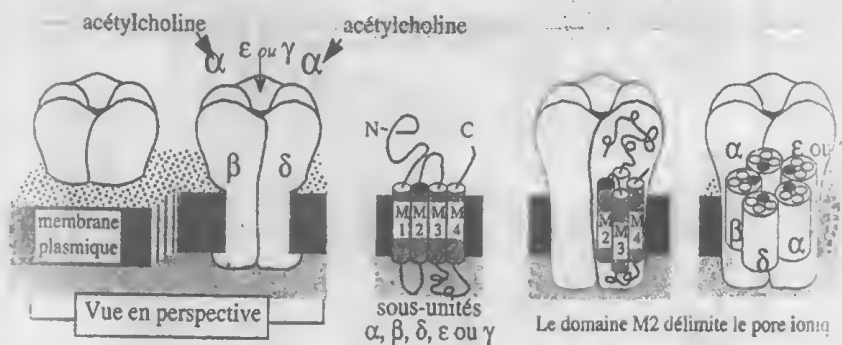
Définition	Les récepteurs membranaires correspondent à des protéines ou glycoprotéines transmembranaires reconnaissant des molécules signal de nature variable.		
Classes	GPCR = Récepteurs couplés aux protéines G	RÉCEPTEURS ENZYMES CATALYTIQUES	RÉCEPTEURS CANAUX
Signaux (ligands mol. informatives, 1 <sup>er</sup> messagers)	Lumière ; odeurs ; ions ; acides aminés et dérivés ; Neurotransmetteurs (Na, Adrénaline, Ach...) ; Hormones (Vasopressine...) ; Facteurs lutéïniques (LH, FSH)	Facteurs de croissance (PDGF, NGF...) Hormones polypeptidiques (Insuline...)	Neurotransmetteurs (Acétylcholine, GABA : inhibiteur des cellules nerveuses glycine...)
Ultrastructure du récepteur	- Extrémité N terminale extracellulaire (glycopeptide glycosylé) longue pour LH et FSH, courte pour Adrénaline, Na et Ach. - 7 domaines transmembranaires. - Extrémité C terminale intracellulaire (polypeptide) <i>Schéma 22 p 65</i>	- Extrémité N terminale glycosylée - 1 domaine transmembranaire - Extrémité C terminale intracellulaire à activité enzymatique ( <i>nouvelle planche</i> ) <b>Rq : Récepteur Insuline est dimérique</b>	Multimérique Chaque monomère possède : - Extrémité N terminale extracellulaire - 4 domaines transmembranaires - Extrémité C terminale intra ou extra cel.
Cellules cibles	Exemple : C. musculaire squelettique / C. rénale	Ex : Hépatocyte	Plaque motrice : contact cellules nerveuse / cellule musculaire
Mode d'activation	<i>Vie de l'adényl cyclase dans la C. musculaire squelettique :</i> - Fixation du ligand Adrénaline (1 <sup>er</sup> messager) sur son récepteur spécifique adrénergique - Activation de l'adényl cyclase (Effecteur 1 <sup>er</sup> ) par Gα/Gs GTP ( <i>Voir cycle protéine G p 87 et texte page 64</i> ) - Production d'AMPc (second messager) - Activation des protéines kinases ou PKA (Effecteur 2 <sup>nd</sup> ) de la glycogénolyse ( <i>Schéma 24 p 86</i> ) - Dégradation du glycogène / glycogénolyse = Réponse cellu  Ex :  Pour C. rénale la vasopressine régule l'activation des AQP  Pour C. hépatique la vasopressine régule la glycogénolyse.	- Fixation du ligand : 2 molécules d'Insuline - Autophosphorylation du récepteur dans son domaine cytosolique (4 sites) - Diffusion vers les puits recouverts de clathrine - Endocytose par récepteur dépendant de la clathrine (récepteurs + insuline = internalisation) - Phosphorylation des protéines cytosoliques (enzymes de la glycogénèse) du métabolisme du glucose - Glycogénèse (synthèse de glycogène) = Réponse cellulaire  <b>En parallèle :</b> - Fusion de la vésicule épineuse (recouverte) avec un endosome après perte de clathrine - Hydrolyse totale de l'insuline (insulinase) et des récepteurs dans l'endosome par les hydrolases acides sinon recyclage de ces derniers par exocytose si leur fonctionnalité est maintenue.  <i>(Nouvelle planche page 68)</i>	- Fixation du ligand (Ach) sur le récepteur nicotinique membranaire musculaire post synaptique - Activation des canaux ioniques Na <sup>+</sup> régulé par l'Acétylcholine : entrée de Na <sup>+</sup> et sortie de K <sup>+</sup> - Activation des canaux Na <sup>+</sup> voltage dépendants : entrée de Na <sup>+</sup> supplémentaire - Propagation de l'onde de dépolymérisation jusqu'aux membranes du Réticulum Sarcoplasmique (REL) - Libération du Ca <sup>2+</sup> - Activation des kinases de la glycogénolyse - Réponse cellulaire = Contraction musculaire  <i>(Planche 11 p 88)</i>

# **DES RECEPTEURS MEMBRANAIRES** **QUELQUES MOLECULES DE SIGNALISATION ET REPOSES CELLULAIRES**

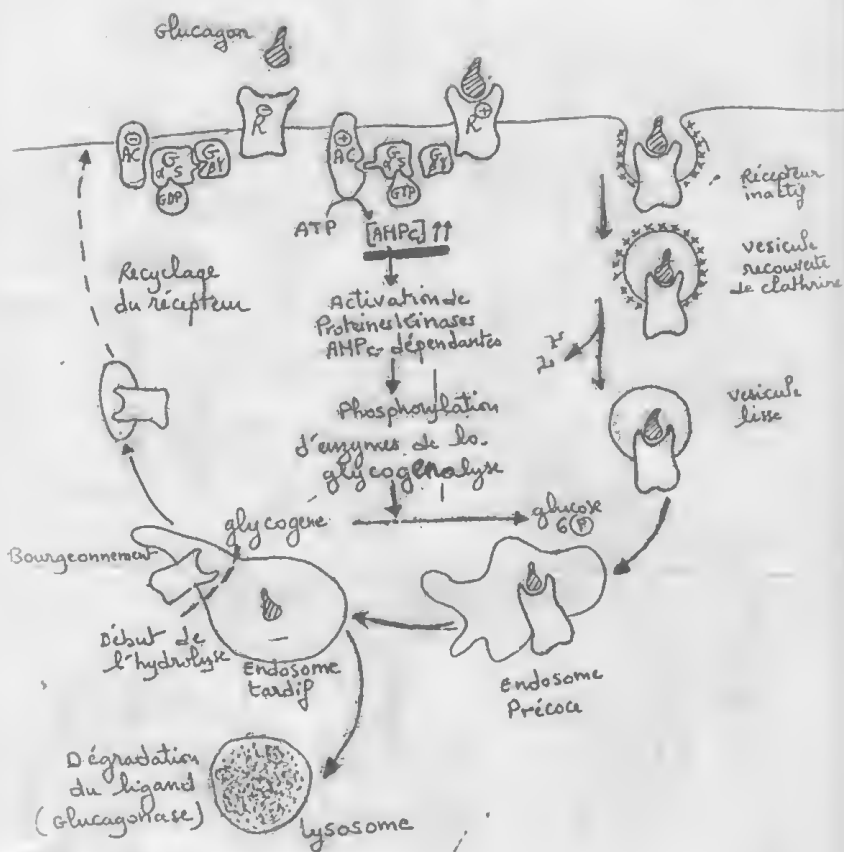
TYPE DE RECEPTEUR ET VOIE DE SIGNALISATION		TISSU CIBLE	MOLECULES DE SIGNALISATION	REPOSES PRINCIPALES
GPCR	ADENYLATE CYCLASE (AMPe)	Muscle	Adrénaline	Glycogénolyse
		Cœur	Adrénaline	Augmentation du rythme cardiaque
		Foie	Glucagon	Glycogénolyse
		Rcin	Vasopressine	Réabsorption d'eau
		Tissu adipeux	Adrénaline, ACTH, glucagon	Dégradation des triglycérides
	PHOSPHOLIPASES INOSITOL	Foie	Vasopressine	Glycogénolyse
		Pancréas	Acétylcholine	Sécrétion d'amylase
		Muscles lisses	Acétylcholine	Contraction
		Paroi vasculaires	Vasopressine	
		Plaquettes sanguines	Thrombine	Agrégation
RECEPTEURS ENZYMES CATALYTIQUES	Divers types cellulaires	EGF (facteur de croissance épidermique)	Prolifération cellulaire	
		PDGF (facteurs de croissance dérivés des plaquettes sanguines)	Survie, croissance et prolifération cellulaire	
		Insuline	Glycogénèse et synthèse des protéines	
	Neurones	NGF (facteur de croissance des nerfs)	Survie, croissance	
	RECEPTEURS CANAUX	Jonctions neuro-musculaires	Acétylcholine	Contraction
Tissu nerveux		GABA (Acide Gamma Amino Butyrique)	Inhibition de la neurotransmission	



Ultrastructure d'une portion de cellule musculaire squelettique montrant les éléments impliqués dans la contraction.

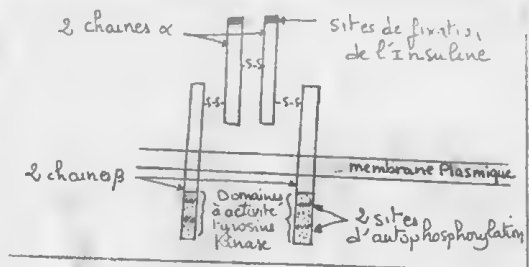


Structure moléculaire du récepteur nicotinique à l'ACH



Mode d'activation du récepteur au glucagon  
(GPCR - Adénylate cyclase dépendant) sur  
la cellule hépatique.

⊗ Inactivation du complexe récepteur - ligand  
par internalisation (endocytose).



Structure simplifiée du récepteur à l'insuline

Mode d'activation d'un récepteur tyrosine-Kinase par son ligand  
 "cas du récepteur à l'insuline dans la cellule hépatique"

\*|F\*: résidus tyrosine du récepteur phosphorylés

P<sub>1</sub>-tyr ..... P<sub>x</sub>-tyr : Différentes protéines cytoplasmiques à résidus tyrosine

P<sub>1</sub>-tyr\* ..... P<sub>x</sub>-tyr\* : protéines cytoplasmiques phosphorylées par le récepteur

